

## Linzagolix bei Endometriose – mit oder ohne Add-Back?

**Datum:** 22.01.2025

**Original Titel:**

Linzagolix therapy versus a placebo in patients with endometriosis-associated pain: a prospective, randomized, double-blind, Phase 3 study (EDELWEISS 3)

**Kurz & fundiert**

- Neuer Wirkstoff Linzagolix – hilft Add-Back-Therapie?
- Randomisiert-kontrollierte Studie mit Wirkstoff mit und ohne Add-Back-Therapie oder Placebo
- 486 Frauen mit mittelschweren bis schweren endometrioseassoziierten Schmerzen
- Höherdosiert mit ABT effektiver ohne mehr Probleme als geringer dosiert ohne ABT

**MedWiss – Eine randomisiert-kontrollierte Studie demonstrierte die Wirksamkeit von Linzagolix im Vergleich zu einem Placebo zur Linderung von Endometrioseschmerzen. Eine höhere Dosis des Wirkstoffs war wirksamer und blieb mit Hilfe einer Add-Back-Therapie ohne größere Nebenwirkungen infolge einer Unterversorgung mit Östrogen im Vergleich zur niedrigeren Wirkstoffdosierung. Weitere Studien sollten nun den Wirkstoff mit aktiven Kontrollen vergleichen.**

---

Endometriose geht typischerweise mit starken Schmerzen einher, die nicht nur während der Menstruation auftreten. Behandlungen mit Wirkstoffen, die auf Östrogenrezeptoren wirken, sollen dies reduzieren. Ein neuer Wirkstoff ist Linzagolix, der bereits in Phase-2-Studien getestet wurde. Eine solche Behandlung kann als unerwünschten Nebeneffekt die Östrogenproduktion reduzieren. Daher wird eine mögliche Add-Back-Therapie diskutiert, die Östrogen hinzufügt, um einen eventuellen Mangel auszugleichen. In Phase 2 wurden unterschiedliche Dosierungen von Linzagolix geprüft, wobei 75 mg möglicherweise wirksam sein könnten, ohne den Östrogenspiegel deutlich zu senken. Jedoch wurde vermutet, dass eine höhere Dosis notwendig sein könnte.

**Neuer Wirkstoff Linzagolix - hilft Add-Back-Therapie?**

Eine klinische Studie der Phase 3, die multizentrisch, prospektiv, randomisiert und mit Placebokontrolle durchgeführt wurde, ermittelte nun die Sicherheit und Wirksamkeit von Linzagolix zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Endometrioseschmerzen, entweder mit ABT oder allein. Teilnehmerinnen erhielten zufällig entweder Placebo, 75 mg Linzagolix allein oder 200 mg Linzagolix mit ABT und nahmen die Studienbehandlungen einmal täglich über bis zu 6 Monate ein. Schmerzen wurden täglich mit Hilfe einer verbalen Bewertungsskala erfasst und in einem elektronischen Tagebuch dokumentiert.

## **Randomisiert-kontrollierte Studie mit Wirkstoff mit und ohne Add-Back-Therapie oder Placebo**

Insgesamt nahmen 486 Frauen mit mittelschweren bis schweren endometrioseassoziierten Schmerzen an der Studie teil. Nach 3 Monaten erreichte die Gruppe mit 200 mg Linzagolix pro Tag (mit ABT) das primäre Behandlungsziel mit klinisch bedeutsamer und statistisch signifikanter Linderung von Dysmenorrhoe und non-menstruellem Unterleibsschmerz bei stabilem oder reduziertem Gebrauch von Schmerzmitteln. Auch die Gruppe mit 75 mg Linzagolix (ohne ABT) erreichte eine klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion der Dysmenorrhoe im Vergleich zum Placebo nach 3 Monaten. Die Linderung des non-menstruellen Unterleibsschmerzes war in dieser Gruppe jedoch nicht signifikant.

Der Anteil der Responder für Linderung von Dysmenorrhoe betrug 72,9 % mit 200 mg Linzagolix mit ABT, im Vergleich zu 23,5 % mit dem Placebo ( $p < 0,001$ ). Mit 75 mg Linzagolix sprachen 44,0 % auf die Behandlung an ( $p < 0,001$ ). Der Anteil der Responder in Bezug auf non-menstruelle Unterleibsschmerzen betrug 47,3 % mit 200 mg Linzagolix und ABT im Vergleich zu 30,9 % mit dem Placebo ( $p = 0,007$ ). Verbesserungen konnten auch nach 6 Monaten festgestellt werden. Beide Linzagolix-Gruppen erreichten signifikante Verbesserungen in Dyschezia und Gesamt-Unterleibsschmerzen im Vergleich zum Placebo. Verbesserungen in Dyspareunie waren jedoch nicht signifikant unterschiedlich zur Kontrollgruppe. In beiden Linzagolix-Gruppen kam es zu milden hypoöstrogenen Effekten mit Hitzewallungen und reduzierter Knochendichte bei  $<1$  % der Teilnehmerinnen.

### **Höherdosierte mit ABT effektiver ohne mehr Probleme als geringer dosiert ohne ABT**

Die Autoren schließen, dass die kontrollierte Studie die Wirksamkeit von Linzagolix im Vergleich zu einem Placebo zur Linderung von Endometrioseschmerzen demonstriert. Dabei erreichte eine höhere Dosis des Wirkstoffs bessere Wirksamkeit, mit Hilfe der Add-Back-Therapie jedoch ohne größere Nebenwirkungen infolge einer Unterversorgung mit Östrogen im Vergleich zur niedrigeren Wirkstoffdosierung. Weitere Studien sollten nun den Wirkstoff mit aktiven Kontrollen vergleichen.

#### **Referenzen:**

Donnez J, Becker C, Taylor H, Carmona Herrera F, Donnez O, Horne A, Paszkowski M, Petraglia F, Renner SP, Patel A, Boelle M, Bestel E, Dolmans MM. Linzagolix therapy versus a placebo in patients with endometriosis-associated pain: a prospective, randomized, double-blind, Phase 3 study (EDELWEISS 3). Hum Reprod. 2024 Jun 3;39(6):1208-1221. doi: 10.1093/humrep/deae076. PMID: 38648863; PMCID: PMC11144970.